

Aus der I.Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr.med., Dr.sc.h.c., Dr.med.vet.h.c.
Dr.med.h.c. Hans Freiherr v. K r e ß

Untersuchungen über die Elimination stickstoffhaltiger
Substanzen und die Möglichkeiten der Clearanceberechnung
bei dem Hämodialysator nach Alwall.

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

1964

vorgelegt von

Karl Baumann

aus Jena

Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr.med., Dr.sc.h.c., Dr.med.vet.h.c.
Dr.med.h.c. Hans Freiherr v. K r e ß

Untersuchungen über die Elimination stickstoffhaltiger
Substanzen und die Möglichkeiten der Clearanceberechnung
bei dem Hämodialysator nach Alwall.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Karl Baumann

aus Jena

Dekan: Professor Dr.med. Hugo G a s t e i g e r

Referent: Priv.-Doz. Dr.med. Michael K e s s e l

Korreferent: Prof. Dr.Dr.hc.Frhr.v. K r e ß



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 1. Juli 1964

Untersuchungen über die Elimination stickstoffhaltiger
Substanzen und die Möglichkeiten der Clearanceberechnung
bei dem Hämodialysator nach ALWALL.

I. <u>Einleitung</u>	1
II. <u>Fragestellung</u>	2
III. <u>Literaturhinweise</u>	3
IV. <u>Eigene Untersuchungen</u>	
A. Versuchsanordnung, Apparatur, Standard- Bedingungen	5
B. Änderung des Blutdurchfluss-Minuten-Volumens . . .	5
C. Änderung des Membraninnendruckes	6
D. Untersuchte Substanzen, Bestimmungsmethoden . . .	6
V. <u>Ergebnisse</u>	
A. Vorversuche	7
B. Konzentrationsabfall stickstoffhaltiger Substanzen bei Dialyse-Modellversuchen	8
1. Bei Änderung des Blutdurchfluss-Minuten- Volumens	8
2. Bei Änderung des Membraninnendruckes	8
C. Die Berechnung der "Dialysance" nach WOLF	9
D. Die Berechnung der "totalen Clearance" nach DOST .	10
VI. <u>Diskussion</u>	13
VII. <u>Zusammenfassung</u>	23
VIII. <u>Literaturverzeichnis</u>	

I. Einleitung

Die extrakorporale Dialyse dient neben der Regulation eines gestörten Elektrolyt- und Wasserhaushaltes unter anderem der Elimination retinierter harnpflichtiger Substanzen aus dem Körper des Patienten. Nur auf diese, allerdings sehr wichtige Wirkungsweise soll eingegangen werden.

Bis zur Entwicklung der klinisch anwendbaren "Künstlichen Nieren" durch KOLFF (1944) und ALWALL (1945) war dieses ausschliesslich über körpereigene Membranen möglich. Bei der jetzt gebräuchlichen extrakorporalen Dialyse werden Cellophanmembranen verwendet, deren mittlerer Porenradius von $30 \text{ \AA}$ (23) ausser einer freien Wasserverschiebung den Durchtritt von kristallin, nicht aber von kolloidal gelösten Stoffen gestattet. Unter Dialyse versteht man somit eine selektive Diffusion durch eine semipermeable Membran (11,14). Diese vom Patientenblut durchströmte Membran befindet sich in einer isotonischen und isoionischen Elektrolyt-Glukose-Lösung. Ausschlaggebend für die Diffusionsrichtung ist die unterschiedliche Konzentration der betreffenden Substanzen zu beiden Seiten der Membran. Die diffundierte Menge einer Substanz pro Zeit ist abgesehen von der Höhe des Konzentrationsgradienten in erster Linie von der Grösse der betreffenden Teilchen abhängig.

Für diese Arbeit wurde in Rezirkulationsversuchen mit Harnstoff, Kreatinin und Harnsäure versetztes Konservenblut gegen echte Waschflüssigkeit dialysiert. Der Konzentrationsabfall N-haltiger Substanzen wurde unter verschiedenen experimentellen Bedingungen im Versuchsblut in bestimmten Zeitabständen ermittelt. Diese experimentellen Bedingungen wurden möglichst den klinischen Verhältnissen angepasst. Die Versuchsergebnisse können dann mit entsprechenden Untersuchungen bei klinischen Hämodialysen verglichen werden.

II. Fragestellung

Es sollte festgestellt werden, welchen Einfluss ein unterschiedliches Blutdurchfluss-Minuten-Volumen durch die Cellophanmembran und eine künstliche Erhöhung des Membraninnendruckes auf den Konzentrationsabfall N-haltiger Substanzen in der Zeiteinheit haben. Beide Variationsmöglichkeiten sind klinisch in einem grösseren Bereich anwendbar und technisch einfach durchzuführen. So kann bei relativ guten Blutdruckverhältnissen des Patienten eine Arteria radialis bis zu 400 ml Blut und mehr pro Minute an den extrakorporalen Kreislauf abgeben. Es sollte ferner geklärt werden, ob es klinisch anwendbare optimale Blutdurchfluss-Minuten-Volumina und optimale Membraninnendrucke gibt. Auf die Möglichkeiten der Clearanceberechnung für die Substanzen Harnstoff, Kreatinin und Harnsäure sollte unter den verschiedenen experimentellen Bedingungen eingegangen werden.

III. Literaturhinweise

Von WOLF (33) wurde bereits darauf hingewiesen, dass allgemein bei Eliminationsversuchen äusserst günstige experimentelle Bedingungen gewählt wurden, die nicht, oder nur bedingt, mit klinischen Hämodialysen vergleichbar sind.

In den Tabellen 1-2 soll ein kurzer Überblick über die bisherigen Versuchsergebnisse trotz erheblich unterschiedlicher Versuchsbedingungen mit den verschiedenen Dialysatormodellen gegeben werden. Wenn man von Veröffentlichungen von SARRE und SARTORIUS absieht, die eine Grenze bei 250 ml/min. angeben, nimmt der Konzentrationsabfall N-haltiger Substanzen in der Zeiteinheit mit Erhöhung des Durchfluss-Minuten-Volumens in den untersuchten Grenzen zu. Tabelle 3 vermittelt einen Überblick über die angegebenen Blutdurchflussgeschwindigkeiten durch den Dialysator für Patienten. Jeweils die zuletzt veröffentlichten Angaben der Autoren zeigen das höchste Blutdurchfluss-Minuten-Volumen. In einer zusammenfassenden Arbeit von FREY (12) werden allgemein Blutdurchfluss-Minuten-Volumina bei arterieller Blutentnahme von 150-300 ml/min., bei venöser Blutentnahme von 100 ml/min angegeben.

Der Konzentrationsabfall N-haltiger Substanzen im Versuchsblood wurde in den ersten Veröffentlichungen durch die Konzentrationsabnahme des einmal durch den Dialysator fließenden Blutes bestimmt. Diese Extraktion ist ein Bruchteil von Hundert der für die Elimination zur Verfügung stehenden Substanzmenge. WOLF (33) geht ausführlich auf die Berechnungsmöglichkeit als Clearance unter Berücksichtigung des Durchfluss-Minuten-Volumens ein.

Autor	Membranlänge in m	Oberfläche in cm ²	Durchfluss	Urea Clearance
Alwall (1-4)	10-11	6500	0-13 l/Std. wäss. Urealösung gegen H ₂ O	Angabe des Konzentrationsabfalles in % des Ausgangswertes bei einmaliger Passage durch die künstliche Niere.
Alwall (5-7)	24	16000	37-473ccm/min wäss. Urealös. gegen H ₂ O	36-237ccm/min in vitro
Alwall (8)	20	13000		
Twiss (31-32)	18		100-500ccm/min Blutdurchfluss	60-155ccm/min in vitro mittlere Clearance 50-70ccm/min in vitro

Tab.1 Tabellarische Zusammenstellung der Literaturangaben zum Dialysator:
Modelle nach ALWALL.

Autor	Oberfläche in cm ²	Durchfluss	Urea Clearance
Kolff (18)	18000	200 ccm/min Blutdurch- fluss	140 ccm/min in vitro
		200 ccm/min Blutdurch- fluss	78-133 ccm/min in vivo
Wolf (33)	21000	500 ccm/min Blutdurch- fluss	212-300 ccm/min in vitro
		400 ccm/min Blutdurch- fluss	200 ccm/min in vivo
Merrill (19-20)		250 ccm/min wäss. Urea- lösung	200 ccm/min in vitro
Sarre (26)	4800	100 ccm/min Blutdurch- fluss	45,5 ccm/min in vitro
Sarre (25) und Sartorius (27)		200 ccm/min Blutdurch- fluss	160 ccm/min in vitro
Skeggs (30)		200 ccm/min Blutdurch- fluss	125 ccm/min

Tab.2 Tabellarische Zusammenstellung der Literaturangaben zu den Dialysatoren:
Modelle nach KOLFF, MERRILL, SARRE und SKEGGS.

Autor	Blutdurchfluss	
Alwall (1- 4)	8- 10 l/Std.	maximal 167ml/min
Alwall (5- 7)	15- 20 l/Std.	maximal 334ml/min
Alwall (8)	10- 25 l/Std.	maximal 417ml/min
Reubi (24)	1-2 dl/min	maximal 200ml/min
Twiss (31-32)	24 l/Std.	maximal 400ml/min
Kolff (15-16)	80 l/11,5 Std.	maximal 117ml/min
Kolff (9,17)	150-200 l/8-10Std.	maximal 334ml/min
Merrill (19-20)		maximal 300ml/min
Wolff (33)		maximal 400ml/min
Sarre (25)		maximal 250ml/min
Sartorius (27)		maximal 200ml/min

Tab.3 Zusammenstellung der in der Literatur angegebenen Blutdurchflussgeschwindigkeiten für Patienten bei Anwendung der extrakorporalen Dialyse.

Die von ihm entwickelte Formel für eine "Künstliche Niere" lautet:

$$D = a \cdot \frac{A - R}{A - U} \quad (1)$$

Wobei D = Dialysance

a = Blutdurchfluss-Minuten-Volumen, als Plasmadurchfluss in der Formel berücksichtigt.

A = Konzentration einer Substanz im Einlaufblut.

R = Konzentration einer Substanz im Auslaufblut.

U = Konzentration einer Substanz in der Waschflüssigkeit.

Die Dialysance ist definiert als die Geschwindigkeit des Nettoaustausches einer Substanz pro Minute zwischen Blut und Waschflüssigkeit je Einheit des Blut-Waschflüssigkeits-Konzentrationsgradienten. Bei den Versuchen wurde U vernachlässigt, da die Konzentrationsbestimmungen nur gegen frische Waschflüssigkeit ausgeführt wurden und somit $U = 0$ war. Bei den Konzentrationsbestimmungen von R wurden die den Versuchsbedingungen entsprechenden Blutdurchflusszeiten durch den Dialysator so berücksichtigt, dass von einer gleichen Blutmenge, als sie in den Dialysator einlief, eine Probe Einlaufblut, und als sie den Dialysator verliess, eine Probe Auslaufblut abgenommen wurde. SARTORIUS (27) hat diese Formel als

$$D = \frac{m (A - V)}{A} \quad (2)$$

mit anderen Symbolen angegeben, ohne die Konzentrationsanstiege in der Waschflüssigkeit zu berücksichtigen. Er fand ein Abfallen der Dialysance mit fortschreitender Dialyse-dauer.

IV. Eigene Untersuchungen

A. Versuchsanordnung, Apparatur, Standardbedingungen

Die Schema-Zeichnung in Abb.1 veranschaulicht die Versuchsanordnung. Aus dem Versuchstopf (5) fließt das Blut durch die Ansaugpumpe (6) in die spiralenförmig aufgewickelte Cellophanmembran, die sich zwischen 2 gitterartig unterbrochenen Metallzylindern (2) befindet und dadurch in ihrer Ausdehnungsfähigkeit begrenzt ist und zurück in den Versuchstopf. Für jeden Versuch wurde eine neu aufgewickelte und sterilisierte Dialysier-Membran (Cellulose-Casings Dialysis Tubing 27/32 Visking Corporation, Chicago) verwendet. Die 10 oder 20 m lange blutführende Cellophanmembran wird von der durch einen Propeller in Bewegung gehaltenen Waschflüssigkeit (Zusammensetzung nach ALWALL), deren Temperatur konstant $+38^{\circ}\text{C}$ beträgt, umspült. Für die Versuche wurde mit Harnstoff, Kreatinin und Harnsäure versetztes heparinisiertes Konservenblut verwendet.

Klinisch benutzt man eine 20 m lange Cellophanmembran für Erwachsene, eine 10 m lange für Kinder.

B. Änderung des Blutdurchfluss-Minuten-Volumens

Durch entsprechende Einstellung der Ansaugpumpe konnte das Blutdurchfluss-Minuten-Volumen nach Wunsch geändert und konstant gehalten werden. Die folgenden Tabellen 4-6 vermitteln die Versuchsbedingungen der in den Serien I-III zusammengefassten Versuche.

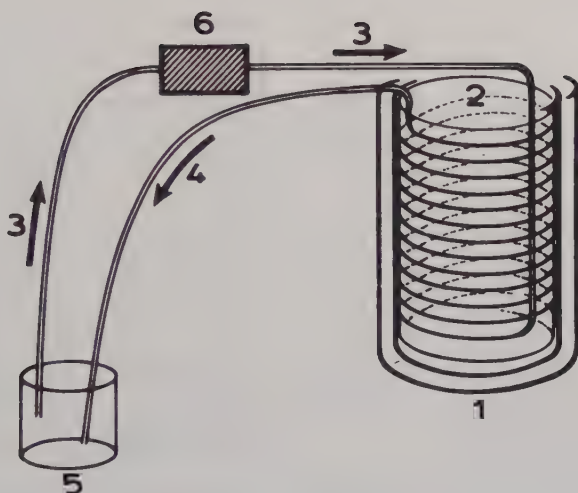


Abb. 1

Versuchsanordnung

1. Behälter für Waschflüssigkeit (130 l).
2. 2 gitterartig unterbrochene Metallzylinder in deren Zwischenraum die Cellophanmembran aufgewickelt ist (Dialysator nach ALWALL).
3. Zuführender Latex-Schlauch.
4. Abführender Latex-Schlauch.
5. Topf mit Versuchsblut.
6. Okkludierende Sigmamotor-Blutpumpe (Ansaugpumpe).

Versuchs- nummer in Abb.3a-d	Blutdurch- fluss - Minuten - Volumen - in ml	Versuchs- dauer	untersuchte Substanzen	Konzentrations- bestimmungen des Einlaufblutes nach:
1	55	4 Std.	Harnstoff, RN	0,60,120,180 und 240 Min.
2	109	4 Std.	Harnstoff, RN	0,60,120,180 und 240 Min.
3	150	4 Std.	Harnstoff, RN	0,60,120,180 und 240 Min.
	150	1 Std.	Harnstoff, RN	0,15,30,45 und 60 Min.
4	200	1 Std.	Harnstoff, RN	0,15,30,45 und 60 Min.
	200	1 Std.	Harnstoff, RN, Kreatinin, Harnsäure	0,15,30,45 und 60 Min. und des Aus- laufblutes
5	250	1 Std.	Harnstoff, RN	0,15,30,45 und 60 Min.
6	300	1 Std.	Harnstoff, RN, Kreatinin, Harnsäure	0,15,30,45 und 60 Min.
	300	1 Std.	Harnstoff, RN, Kreatinin, Harnsäure	0,15,30,45 und 60 Min. und des Aus- laufblutes
7	350	1 Std.	Harnstoff, RN, Kreatinin, Harnsäure	0,15,30,45 und 60 Min.
8	400	1 Std.	Harnstoff, RN Kreatinin Harnsäure	0,15,30,45 und 60 Min.

Tab.4 Versuchsserie I

Änderung des Blutdurchfluss-Minuten-Volumens
 Membraninnendruck ohne künstliche Erhöhung
 Länge der Cellophanmembran 20 m
 Versuchsblutmenge 4000 ml.

Versuchsnummer in Abb.3e-f	Blutdurchfluss - Minuten - Volumen in ml	Versuchsdauer	untersuchte Substanzen	Konzentrationsbestimmungen des Einlaufblutes nach:
1	100	4 Std.	Harnstoff, RN	0,60,120,180 und 240 Min. und des Auslaufblutes
2	150	4 Std.	Harnstoff, RN	0,60,120,180 und 240 Min. und des Auslaufblutes
3	200	2 Std.	Harnstoff, RN	0,15,30,60 und 120 Min.
4	250	2 Std.	Harnstoff, RN	0,15,30,60 und 120 Min.
5	300	2 Std.	Harnstoff, RN	0,15,30,60 und 120 Min.

Tab.5 Versuchsserie II

Änderung des Blutdurchfluss-Minuten-Volumens
 Membraninnendruck ohne künstliche Erhöhung
 Länge der Cellophanmembran 20 m
 Versuchsblutmenge 6500 ml.

Versuchsnummer in Abb.3g-h	Blutdurchfluss - Minuten - Volumen in ml	Versuchsdauer	untersuchte Substanzen	Konzentrationsbestimmungen des Einlaufblutes nach:
1	150	1 Std.	Harnstoff, RN	0,15,30,45 und 60 Min.
2	200	1 Std.	Harnstoff, RN	0,15,30,45 und 60 Min.
	200	1 Std.	Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure	0,15,30,45 und 60 Min.
3	250	1 Std.	Harnstoff, RN	0,15,30,45 und 60 Min.

Tab.6 Versuchsserie III

Änderung des Blutdurchfluss-Minuten-Volumens
 Membraninnendruck ohne künstliche Erhöhung
 Länge der Cellophanmembran 10 m
 Versuchsblutmenge 3350 ml.

C. Änderung des Membraninnendruckes

Bei diesen Versuchen wurde bei konstantem Blutdurchfluss der Membraninnendruck durch Anlegen einer Klemme am Blutausfluss aus dem Dialysator erhöht und konstant gehalten. Zur Druckmessung dienten Quecksilbermanometer, die über einen dünnen, flexiblen Schlauch mittels Kanüle zwischen Sigmanotor-Blutpumpe und Dialysator mit der Blutsäule im Innern des Latexschlauches in Verbindung standen. Die Tabellen 7-8 geben eine Übersicht der durchgeführten Versuchsserien IV-V.

D. Untersuchte Substanzen, Bestimmungsmethoden

Das Konservenblut wurde durch Hinzufügung von Harnstoff, teilweise auch von Harnsäure und Kreatinin in Uraemieblut verwandelt. Bei Versuchsbeginn und in bestimmten Zeitabständen wurden die Plasmakonzentrationen in mg %, auch von Rest-N nach KJELDAHL (22), ermittelt.

Durch Zusatz entsprechender Mengen von Urea pura, E. Merck AG, Darmstadt sollte für alle Versuche eine einheitliche Blutausgangskonzentration von 500 mg % erreicht werden. Die quantitative Bestimmung erfolgte nach CONWAY (22).

Harnsäure (Acidum uricum, 814, E. Merck AG) löste sich weder im Blut noch im Serum vollständig, wohl aber in einer Lithiumcarbonatlösung, die dann dem Versuchsblut ohne grössere Hämolysegefahr hinzugefügt werden konnte. Die chemische Bestimmung erfolgte nach FOLIN-DENIS (22).

Die Kreatininplasmakonzentrationen (hinzugefügt wurde Kreatininum, 5208, E. Merck AG) wurden nach JAFFE (22) bestimmt.

Versuchsnummer in Abb.4a-d	Latexschlauchinnendruck in mm Hg	untersuchte Substanzen	Konzentrationsbestimmungen des Einlaufblutes nach:
1	110	Harnstoff, RN	0,15,30,45 und 60 Min.
	110	Harnstoff, RN, Kreatinin, Harnsäure	0,15,30,45 und 60 Min. und des Auslaufblutes
2	200	Harnstoff, RN, Kreatinin, Harnsäure	0,15,30,45 und 60 Min. und des Auslaufblutes

Tab.7 Versuchsserie IV

Änderung des Membraninnendruckes
konstantes Blutdurchfluss-Minuten-Volumen
von 200 ml/min.
Länge der Cellophanmembran 20 ■
Versuchsblutmenge 4000 ml.

Versuchsnummer in Abb. 4e-h	Latexschlauchinnendruck in mm Hg	untersuchte Substanzen	Konzentrationsbestimmungen des Einlaufblutes nach:
1	70	Harnstoff, RN	0, 15, 30, 45 und 60 Min.
	70	Harnstoff, RN, Kreatinin, Harnsäure	0, 15, 30, 45 und 60 Min. und des Auslaufblutes
2	170	Harnstoff, RN, Kreatinin, Harnsäure	0, 15, 30, 45 und 60 Min. und des Auslaufblutes

Tab.8 Versuchsserie V

Änderung des Membraninnendruckes
konstantes Blutdurchfluss-Minuten-Volumen
von 200 ml/min.
Länge der Cellophanmembran 10 m
Versuchsblutmenge 3350 ml.

V. Ergebnisse

A. Vorversuche

Die Membranaufwicklung, die Dichtigkeitsprüfung bei 300 mm Hg und die anschliessende Sterilisation wurden entsprechend der Vorbereitung für klinische Dialysen durchgeführt. Unter diesen Bedingungen waren zur Membranfüllung einschliesslich der Latexschlauchansatzstücke 1450 bis 1500 ml Konservenblut erforderlich, wenn die Konserven etwa 1m oberhalb der 1. Cellophanschlinge aufgehängt wurden. Der Membraninhalt und der Membraninnendruck, letzteres gemessen zwischen Ansaugpumpe und Dialysator, ändern sich mit dem Blutdurchfluss in der Zeiteinheit. Einen dieser 4 Versuche zeigt die Abb.2 für einen Blutdurchfluss von 100 bis 300 ml/min. Die auftretenden Membraninnendrucke bei einem Blutdurchfluss von 200 ml/min. während mehrerer klinischer Dialysen lagen entsprechend durchschnittlich um 110 mm Hg. Wird bei einem Blutdurchfluss von 200 ml/min. der Membraninnendruck zum Zwecke der Ultrafiltration oder der Erhöhung der Elimination N-haltiger Substanzen auf 300 mm Hg künstlich erhöht, so muss mit einer Zunahme des Membraninhaltes um mindestens 450 ml gerechnet werden, obwohl die Membran durch die beiden gitterartigen Metallzylinder in ihrer Ausdehnungsfähigkeit erheblich eingeschränkt ist. Bei einem unter diesen Bedingungen erhöhten Membraninnendruck auf 300 mm Hg ist mit einer Ultrafiltration von 10 ml pro Minute zu rechnen. Diese Verhältnisse, wie sie durch die Vorversuche ermittelt wurden, haben für die klinischen Dialysen erhebliche Bedeutung. Darauf wurde unseres Wissens bisher kaum hingewiesen.

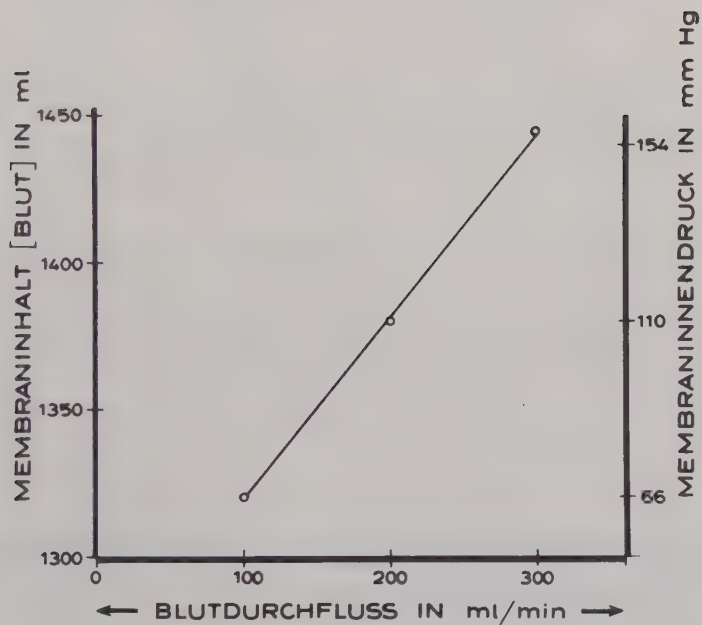


Abb.2

Beziehung zwischen dem Blutdurchfluss-Minuten-Volumen in den Grenzen von 100-300 ml/min., dem Membrannendruck und dem Membraninhalt (Blut) bei der 20 m langen Cellophanmembran

B. Der Konzentrationsabfall stickstoffhaltiger Substanzen
bei Dialyse-Modellversuchen

1. Bei Änderung des Blutdurchfluss-Minuten-Volumens

Die Ergebnisse der Versuchsserien I-III wurden in Abb.3 graphisch dargestellt. Zur besseren Übersicht wurde einheitlich eine Stunde Versuchsdauer aufgezeichnet, bei den länger dauernden Versuchen jeweils die erste Stunde.

Es ist ersichtlich, dass der Konzentrationsabfall in der Zeiteinheit für jede untersuchte Substanz mit steigendem Blutdurchfluss-Minuten-Volumen in den untersuchten Grenzen zunimmt. Ferner ist zu erkennen, dass der Konzentrationsabfall für Harnstoff am grössten ist und für die übrigen Substanzen in folgender Reihenfolge abnimmt: Rest-N, Kreatinin und Harnsäure.

B. Der Konzentrationsabfall stickstoffhaltiger Substanzen
bei Dialyse-Modellversuchen

2. Bei Änderung des Membraninnendruckes

Die Ergebnisse der zu dieser Frage zusammengefassten Versuchsserien IV-V wurden in Abb.4 graphisch dargestellt. Die Versuchsdauer betrug einheitlich eine Stunde.

Aus der Abbildung ist ersichtlich, dass der Konzentrationsabfall in der Zeiteinheit bei einem Blutdurchfluss von 200 ml/min. für die gewählten Membranlängen bei einer Steigerung des Membraninnendruckes um jeweils 100 mm Hg für die untersuchten Substanzen eindeutig zunimmt. Die weitere Stei-

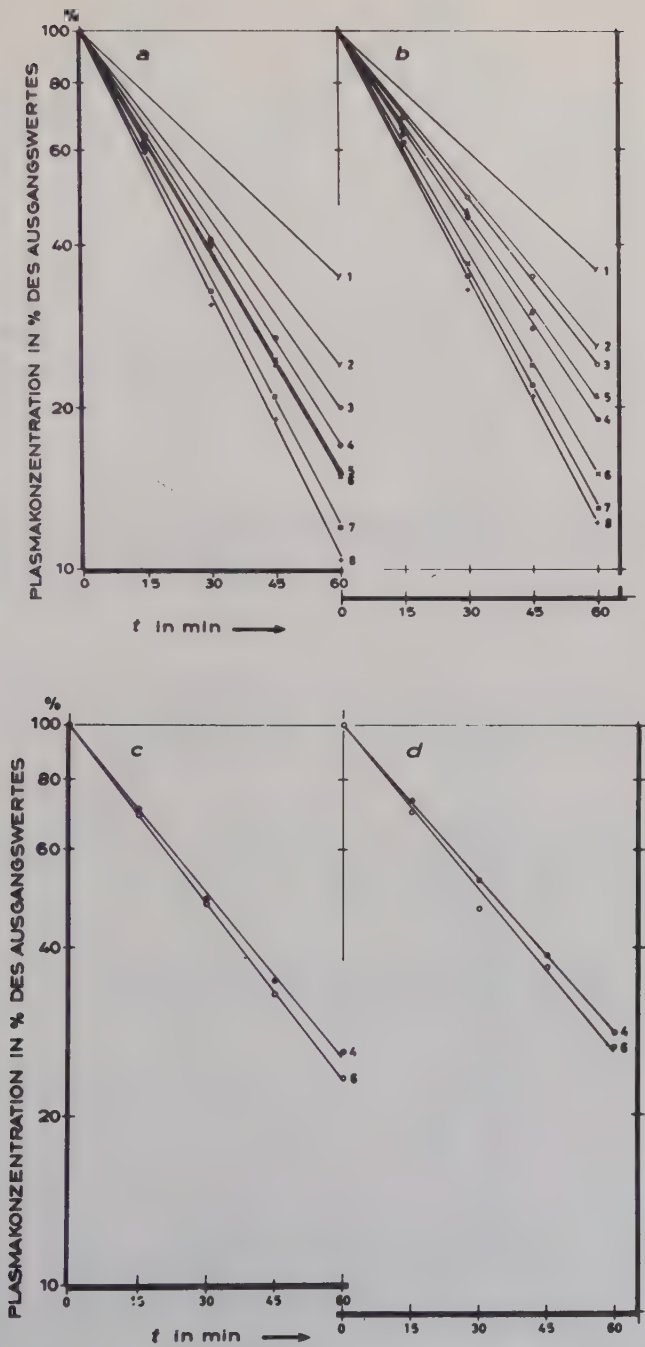


Abb. 3 a-d

Legendum siehe übernächste Seite !

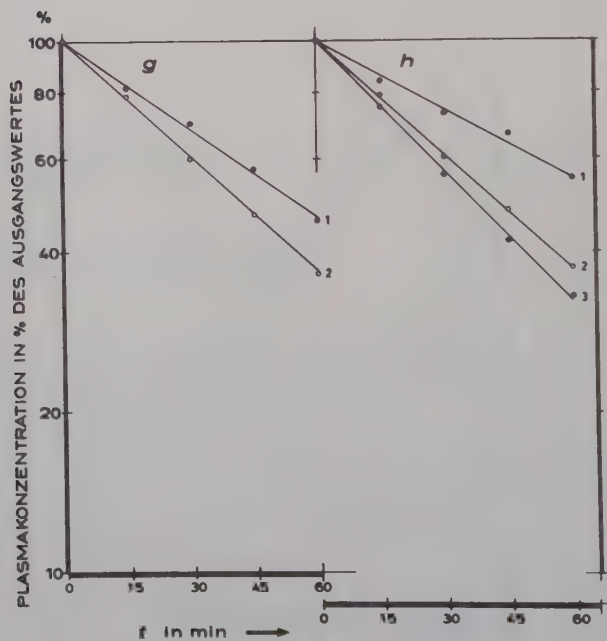
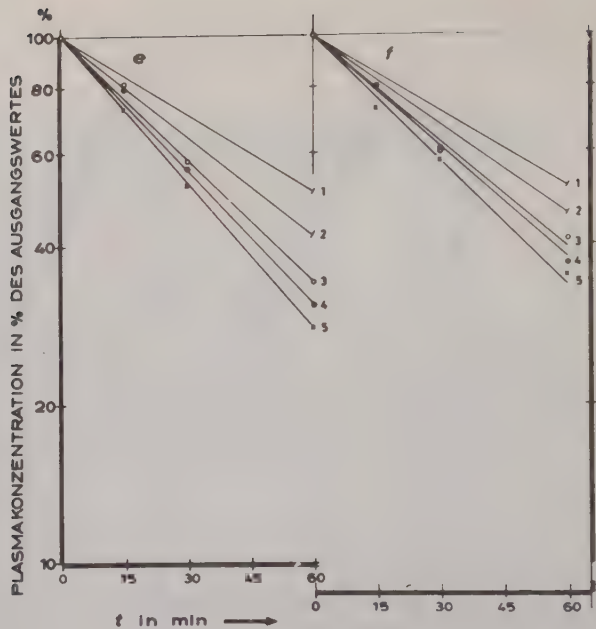


Abb.3 e-h

Legendum siehe nächste Seite !

Abb.3 a-h

Plasmakonzentrationsabfall in % des Ausgangswertes N-haltiger Substanzen bei Dialyse-Modellversuchen mit Änderung des Blutdurchfluss-Minuten-Volumens im Bereich von 55-400 ml/min. ohne künstliche Membraninnendruckerhöhung.

Die mit den Ziffern 1-8 nummerierten Geraden zeigen die einzelnen Versuche und entsprechen der Versuchsnummer der jeweiligen Versuchsserie I-III.

a	Versuchsserie	I:	Harnstoff	
b	"	I:	Rest-N	20 m Cellophanmembran
c	"	I:	Kreatinin	4000 ml Versuchsblut
d	"	I:	Harnsäure	

e	Versuchsserie	II:	Harnstoff	20 m Cellophanmembran
f	"	II:	Rest-N	6500 ml Versuchsblut

g	Versuchsserie	III:	Harnstoff	10 m Cellophanmembran
h	"	III:	Rest-N	3350 ml Versuchsblut

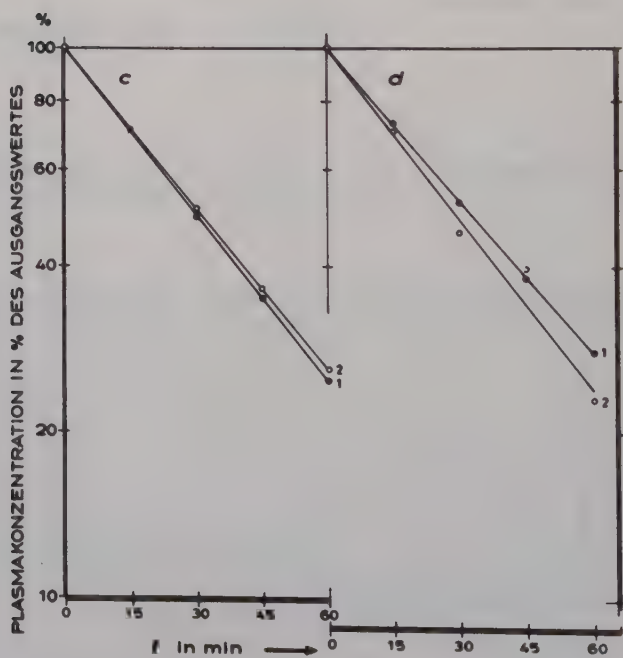
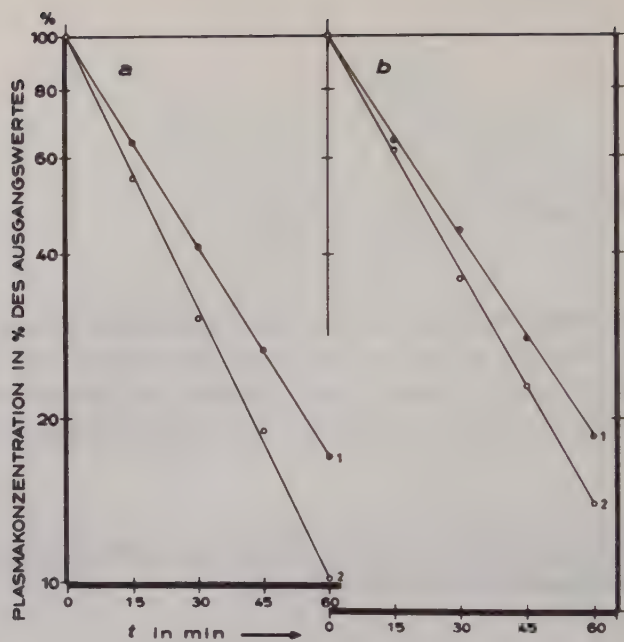


Abb.4 a-d

Legendum siehe übernächste Seite !

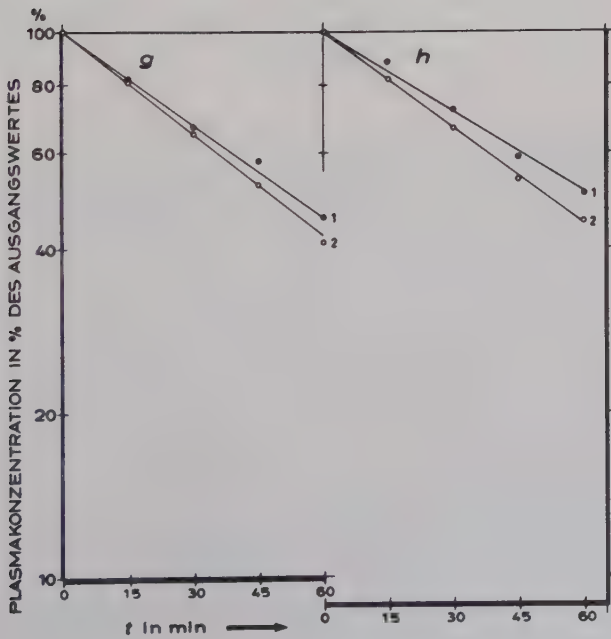
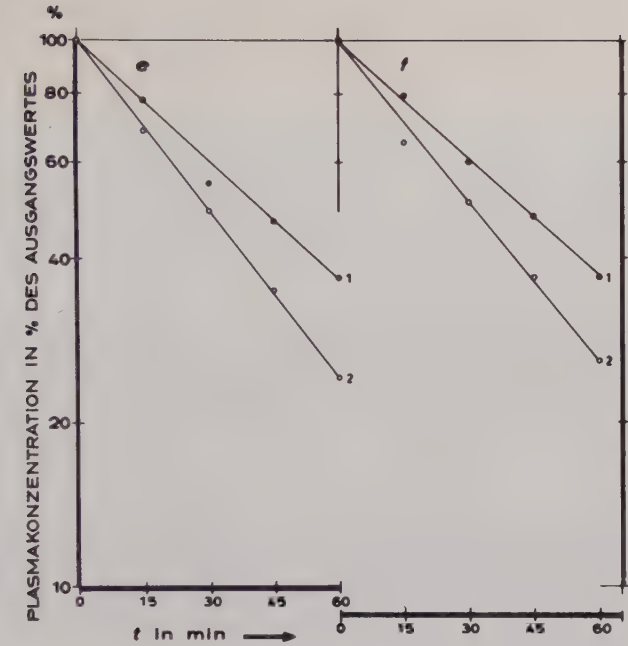


Abb.4 e-h

Legendum siehe nächste Seite !

Abb.4 a-h

Plasmakonzentrationsabfall in % des Ausgangswertes N-haltiger Substanzen bei Dialyse-Modellversuchen mit Erhöhung des Membraninnendruckes um jeweils 100 mm Hg bei einem konstanten Blutdurchfluss-Minuten-Volumen von 200 ml/min.

Die oberen Kurven (Ziffer 1) zeigen den jeweiligen Versuch ohne, die unteren Kurven (Ziffer 2) mit künstlicher Membraninnendruckerhöhung.

a	Versuchsserie	IV:	Harnstoff	
b	"	IV:	Rest-N	20 m Cellophanmembran
c	"	IV:	Kreatinin	4000 ml Versuchsblut
d	"	IV:	Harnsäure	

e	Versuchsserie	V:	Harnstoff	
f	"	V:	Rest-N	10 m Cellophanmembran
g	"	V:	Kreatinin	3350 ml Versuchsblut
h	"	V:	Harnsäure	

gerung des Membraninnendruckes führte bei dem geringen Versuchsbloodvolumen von 4000 ml durch die steigende Ultrafiltration und damit durch die erhebliche Veränderung der Blutkonstanten zu nicht mehr verwertbaren Ergebnissen.

Der Konzentrationsabfall ist erwartungsgemäss bei 20 m Membranlänge unter sonst gleichen Versuchsbedingungen wesentlich günstiger als bei 10 m Membranlänge.

C. Die Berechnung der "Dialysance" nach WOLF

Die Dialysance nach WOLF (33) wurde für Blutdurchfluss-Minuten-Volumina von 100, 200 und 300 ml/min. ohne künstliche Membraninnendruckerhöhung für die untersuchten Substanzen ausgerechnet. Die Membranlänge betrug einheitlich 20 m. Abbildung 5 zeigt die Konzentrationsbestimmungen im Abstand von 15 Minuten der entsprechenden Versuche aus Tabelle 4 und 5 für das Einlauf- und Auslaufblut. Die Kurven beginnen einheitlich mit dem 15-Minutenwert, da die Konzentrationen des Auslaufblutes erstmals 15 Minuten nach Versuchsbeginn bestimmt wurden. Bei der Berechnung wurde in der eingangs angegebenen Formel (1) die Konzentration der Waschflüssigkeit jeweils vernachlässigt. Als a wurde der Plasmadurchfluss (etwa 50 % des Blutdurchflusses) pro Minute eingesetzt. Da die Plasmakonzentrationen des Einlauf- und Auslaufblutes gleichzeitig bestimmt worden waren, mussten die Konzentrationen des Auslaufblutes in bestimmten Zeitabständen der Kurve für das Auslaufblut nach der jeweiligen Abnahme des Einlaufblutes entnommen werden. Diese Zeitabstände können aus Abb.2 ermittelt werden, die die Abhängigkeit des Membranzinhaltes vom Blutdurchfluss-Minuten-Volumen zeigt. Sie betragen bei 100 ml/min. 13,2, bei 200 ml/min. 6,6 und bei 300 ml/min. 4,8 Minuten.

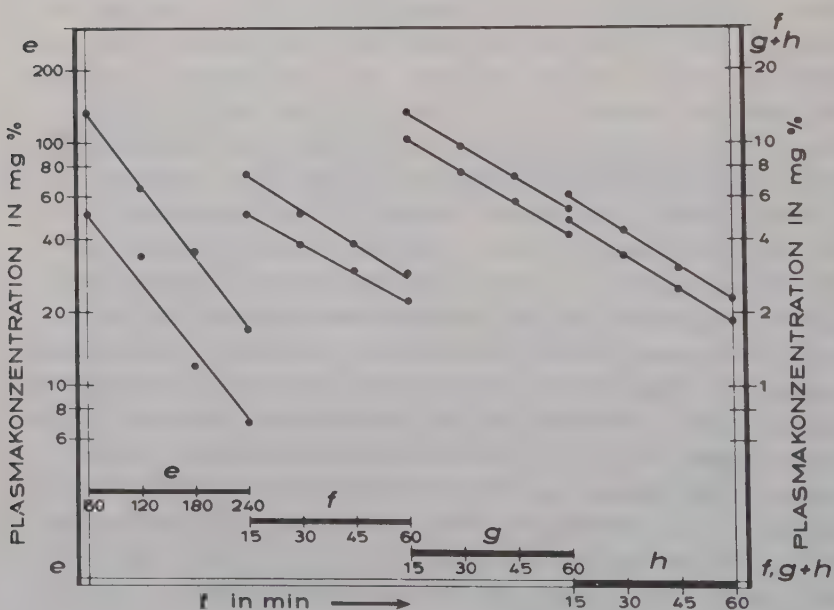
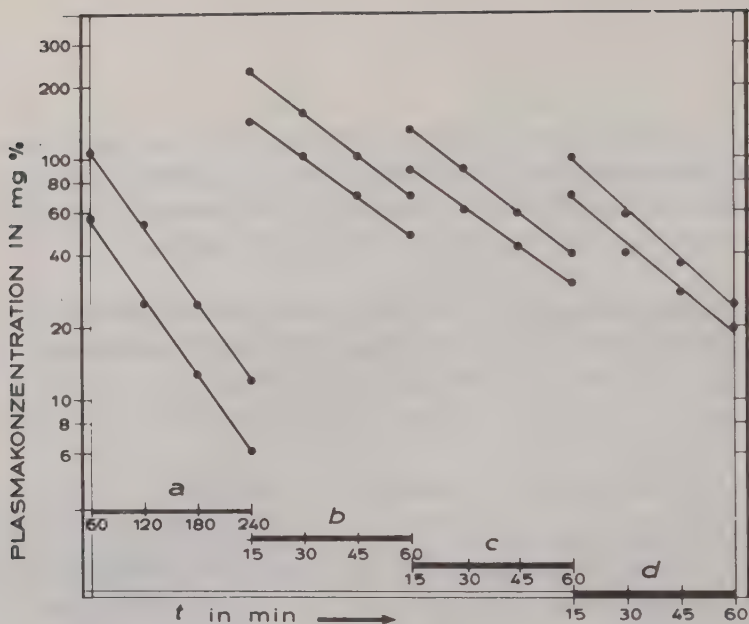


Abb.5 a-h

Legendum siehe nächste Seite !

Abb.5 a-h

Plasmakonzentrationsabfall N-haltiger Substanzen in mg% bei Dialyse-Modellversuchen im Dialysator- Ein- und Auslaufblut ohne künstliche Membraninnendruckerhöhung bei 20 m Cellophanmembran.

Die obere Kurve zeigt die Konzentrationsabnahme jeweils im Einlaufblut, die untere Kurve jeweils im Auslaufblut.

a Harnstoff
e Rest-N Blutdurchfluss: 100 ml/min.

b Harnstoff
c Rest-N Blutdurchfluss: 200 ml/min.
f Kreatinin
g Harnsäure

d Rest-N Blutdurchfluss: 300 ml/min.
h Kreatinin

Da die jeweiligen Kurven für das Einlauf- und Auslaufblut nahezu parallel liegen, muss die Dialysance während der ganzen Versuchsdauer konstant bleiben. Bei größeren Abweichungen wurde ein Mittelwert berücksichtigt. Die errechneten Dialysancen sind aus Tabelle 9 ersichtlich.

D. Die Berechnung der "totalen Clearance" nach DOST

In diesem Kapitel soll die Berechnungsmöglichkeit der totalen Clearance nach DOST (10) auf die Situation der Künstlichen Niere übertragen werden. Für jeden durchgeführten Versuch wurden die ermittelten Plasmakonzentrationen in mg % auf der logarithmisch unterteilten Ordinate zur Zeit t auf der arithmetisch unterteilten Abszisse aufgetragen. Bei dieser Auftragsart zeigen die Eliminationskurven in den untersuchten Grenzen einen geradlinigen Abfall; sie sind somit einfache Exponentialfunktionen nach der allgemeinen Gleichung:

$$y = a \cdot e^{-k \cdot t} \quad (3)$$

wobei y = die jeweilige Plasmakonzentration zu jeder beliebigen Zeit t,

a = die Plasmakonzentration zur Zeit t = 0,

e = die Basis des natürlichen Logarithmus,

k = eine spezifische Konstante, die für die Exkretion des betreffenden Stoffes charakteristisch ist.

Die untersuchten Grenzen sind für Harnstoff 530-30 mg %, für Rest-N 240-25 mg %, für Kreatinin 45-4 mg % und für

Plasmadurch- fluss in ml/min	Dialysance [ccm/min]			
	Harnstoff	RN	Kreatinin	Harnsäure
50	28	32		
100	45	44	33	33
150		53	42	

Tab.9 Die Dialysance der Substanzen Harnstoff, Rest-N, Kreatinin und Harnsäure für einen Blutdurchfluss von 100, 200 und 300 ml/min.

Harnsäure 40 - 4 mg %. Das volle Ausmass dieser Grenzen und deren eventuelle Änderung unter bestimmten Versuchsbedingungen wurde nicht untersucht.

Von einer nochmaligen graphischen Darstellung wurde abgesehen, da bereits alle verwerteten Versuche in den Abb. 3 und 4 in Prozent des Ausgangswertes aufgetragen wurden. Ferner zeigt Abb. 5 einen Teil dieser Versuche, bei denen die Plasmakonzentrationen des Ein- und Auslaufblutes berücksichtigt wurden und Abb. 6 eine Gegenüberstellung eines Vollblut- und eines Serumversuches.

Der einzige Parameter eines solchen Eliminationsgeschehens ist die Eliminationskonstante k (mit der Dimension : Stunde⁻¹). Sie wurde nach der von DOST angegebenen 2-Punkteformel ausgerechnet.

$$k = \frac{\ln y_1 - \ln y_2}{t_2 - t_1} \quad (4)$$

y_1 und y_2 sind Plasmakonzentrationen,
 t_1 und t_2 die dazugehörigen Abnahmezeiten.

Die Eliminationskonstante kann sehr leicht in die Halbwertszeit umgerechnet werden.

$$t_{\text{halb}} = \frac{1}{k} \cdot \ln 2 = \frac{0,6931}{k} \quad (5)$$

Über die Eliminationskonstante kann man nach der "SLOPE - Methode" die totale Clearance errechnen.

$$Cl. \text{ tot. } [\text{ccm/min}] = \frac{k [\text{Stunde}^{-1}] \cdot V [\text{ccm}]}{60} \quad (6)$$

Als Verteilungsvolumen wurde das Blutvolumen des jeweiligen Versuches eingesetzt, da Kontrollversuche mit Serum, wie aus Abb.6 ersichtlich, für Harnstoff, Rest-N und Kreatinin die gleichen Eliminationskonstanten haben, für Harnsäure wurde allerdings eine geringe Abweichung gefunden.

Tabelle 10 zeigt für die durchgeführten Versuchsserien die jeweils errechneten Eliminationskonstanten, die Halbwertszeiten in Minuten und die totale Clearance nach DOST. Dass die totale Clearance bei unterschiedlichem Versuchsbloodvolumen unter sonst gleichen Versuchsbedingungen konstant ist, zeigt ein Vergleich entsprechender Versuche der Versuchsserien I und II.

Es besteht eine geradlinige Beziehung zwischen der Eliminationskonstanten und dem Logarithmus des Blutdurchfluss-Minuten-Volumens. (Abb.7).

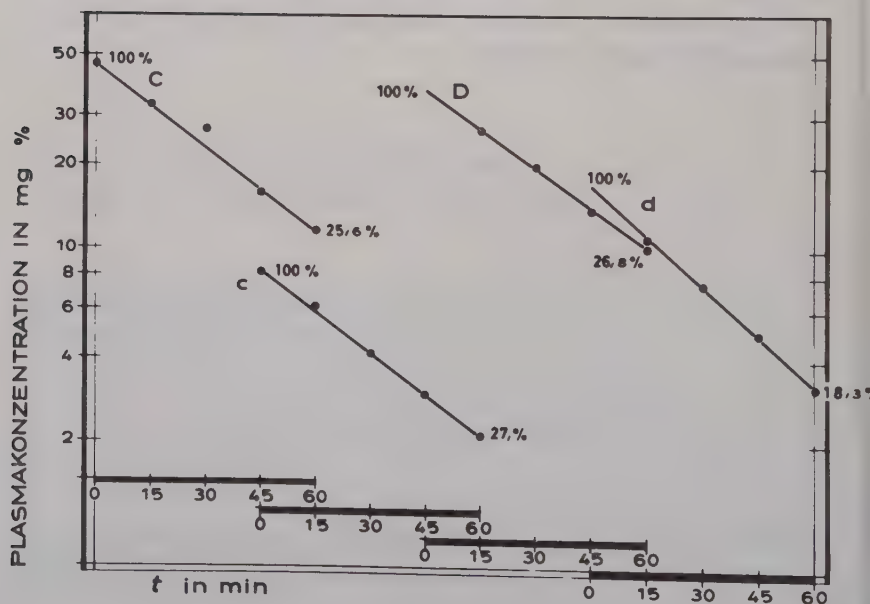
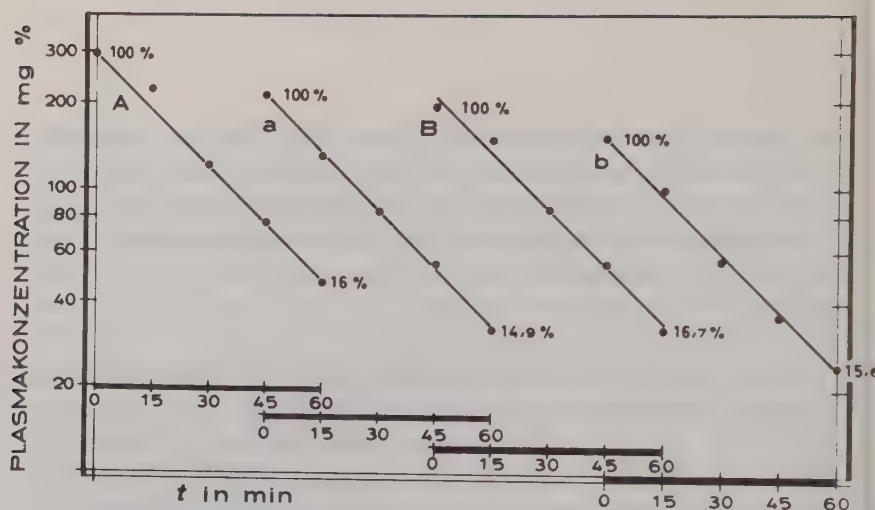


Abb.6 A-D,a-d

Legendum siehe nächste Seite !

Abb.6 A-D,a-d

Gegenüberstellung eines Vollblut- (A-D) und eines Serum-Versuches (a-d) bei einem konstanten Blutdurchfluss-Minuten-Volumen von 300 ml/min. ohne künstliche Membrannendruckerhöhung bei 20 m Cellophanmembran.

Der Plasmakonzentrationsabfall der N-haltigen Substanzen nach einer Stunde wurde gleichzeitig als % des Ausgangswertes angegeben.

A,a	Harnstoff
B,b	Rest-N
C,c	Kreatinin
D,d	Harnsäure

Versuchs- serie	Blutdurch- fluss in ml/min	k [Stunde ⁻¹]				t _{halb} [min]			Clearance _{tot.} = $\frac{k \cdot V}{60}$ [ccm/min]		
		Harn- stoff	RN	Krea- tinin	Harn- säure	Harn- stoff	RN	Krea- tinin	Harn- stoff	RN	Krea- tinin
I Abb. 3 a-d	55	1,02	1,02			40,7	40,7		67,9	67,9	
	109	1,37	1,34			30,4	31,1		91,4	89,3	
	150	1,60	1,42			26,0	29,3		106,3	94,8	
	200	1,73	1,66	1,40	1,27	24,1	25,1	29,7	115,7	110,7	93,4
	250	1,79	1,56			23,2	26,6		119,9	103,9	
	300	1,90	1,88	1,48	1,32	21,9	22,1	28,1	126,7	125,4	98,7
	350	2,12	2,04			19,6	20,4		141,4	135,7	
	400	2,25	2,08			18,5	20,0		150,0	138,9	
II Abb. 3 e-f	100	0,67	0,65			62,1	64,0		72,6	70,4	
	150	0,85	0,78			49,0	53,3		92,0	84,8	
	200	1,08	0,91			38,5	45,7		116,8	98,9	
	250	1,14	0,98			36,5	42,4		123,7	103,1	
	300	1,27	1,05			32,7	39,6		132,9	114,0	
	150	0,72	0,60			57,9	69,3		40,2	33,5	
III Abb. 3 g-h	200	1,01	0,99	0,80	0,69	41,2	42,0	52,0	56,4	55,2	44,7
	250		1,10				37,8			61,3	
IV Abb. 4 a-d	Membranin- hendruck in mm HG										
	ca 110	1,73	1,66	1,40	1,27	24,1	25,1	29,7	115,7	110,7	93,4
	ca 200	2,27	1,97	1,33	1,41	18,3	21,1	30,8	151,3	131,2	88,9
V Abb. 4 e-h	ca 70	1,01	0,99	0,80	0,69	41,2	42,0	52,0	56,4	55,2	44,7
	ca 170	1,41	1,36	0,90	0,81	29,5	30,6	46,2	78,8	75,9	50,1
											84,8
											93,9
											38,5
											45,2

Tab. 10 Zusammenstellung der Eliminationskonstanten, Halbwertszeiten in Minuten und der totalen Clearance nach DOST für die durchgeführten Versuchsserien.

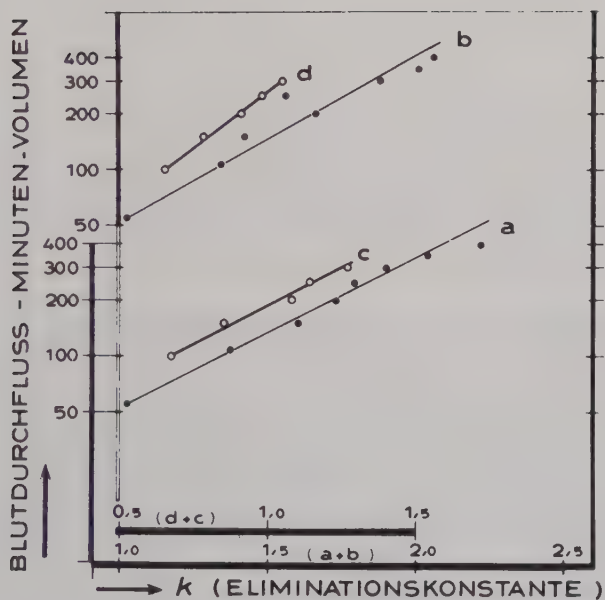


Abb.7

Beziehung zwischen dem Logarithmus des Blutdurchfluss-Minuten-Volumen und der Eliminationskonstanten.

a Harnstoff Versuchsserie I
b Rest-N

c Harnstoff Versuchsserie II
d Rest-N

VI. Diskussion

An Hand von Rezirkulationsversuchen mit Harnstoff, Kreatinin und Harnsäure versetztem Konservenblut sollten für das 1955-ziger Modell des Dialysators nach ALWALI auf die klinische Technik übertragbare optimale Anschlussbedingungen ermittelt werden. Einzelne Versuchsserien wurden mit einer 20 m langen Cellophanmembran, entsprechend einer dialytischen Oberfläche von 13000 cm², andere mit einer 10 m langen Cellophanmembran durchgeführt, wie sie an der Universitätsklinik in Berlin für Erwachsene bzw. Kinder Verwendung finden.

Nach Zugabe der zu untersuchenden Substanzen fiel die Plasmakonzentration, wenn 3,5, 4,0 und 6,5 l Blut gegen 130 l Waschflüssigkeit dialysiert wurden, in den folgenden Grenzen für Harnstoff 530-30 mg %, Rest-N 240-25 mg %, Kreatinin 45-4 mg % und Harnsäure 40-4 mg % nach einer einfachen Exponentialfunktion ab. Dieses wurde durch Darstellung in dem halblogarithmischen Koordinatensystem bewiesen.

Will man die Fragestellung dieser Arbeit nach dem optimalen Blutdurchfluss-Minuten-Volumen und dem optimalen Membrannendruck beantworten, so ist die Herausstellung der relativen Konzentrationsabnahme pro Zeit (k)*, später nur als Konzentrationsabfall bezeichnet, der zu untersuchenden Substanz in der Zeiteinheit (t) im Versuchsblut sehr anschaulich:

$$k = - \frac{1}{c} \frac{dc}{dt} \quad (7)$$

c bedeutet Konzentration.

* Die folgenden Formeln, sowie den späteren Vergleich der Clearanceberechnung nach DOST und der Dialysance nach WOLF mit der eigentlichen VAN SLYKE'schen Formel verdanke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Dr. rer. nat. G.FUCHS vom Städt. Krankenhaus Neukölln in Berlin.

1. Der Konzentrationsabfall in der Zeiteinheit steigt mit Erhöhung des Blutdurchfluss-Minuten-Volumens durch den Dialysators in den untersuchten Grenzen von 55-400 ml/min., ersichtlich aus den Abb.3-4, bei denen die Plasmakonzentrationen in % des Ausgangswertes halblogarithmisch aufgetragen wurden. Abb.7 zeigt, dass dieser Anstieg gesetzmässig ist. Es besteht zwischen der Eliminationskonstanten und dem Logarithmus des Blutdurchfluss-Minuten-Volumens eine geradlinige Beziehung. Das bedeutet, dass durch Erhöhung des Blutdurchfluss-Minuten-Volumens um den jeweils gleichen Betrag die Zunahme des Konzentrationsabfalles immer geringer wird. Auf die Substanzabhängigkeit soll später eingegangen werden.

Es ist somit, wenn man Blutdurchfluss-Minuten-Volumen als BMV abkürzt:

$$\ln \text{BMV} = \ln a + b.k \quad (8)$$

beziehungsweise

$$\text{BMV} = a.e^{b.k} \quad (9)$$

oder

$$k = \frac{1}{b} \ln \text{BMV} - \frac{1}{b} \quad (10)$$

Wobei a und b beziehungsweise $\frac{1}{b}$ und $\frac{1}{b}$ Abstände auf der Ordinate beziehungsweise Abszisse im Schnittpunkt mit der Kurve darstellen; e gleich Basis des natürlichen Logarithmus.

ALWALL und TWISS zeigen, dass der Konzentrationsabfall durch Erhöhung des Blutdurchfluss-Minuten-Volumens bis 500 ml/min. ansteigt. Bei den KOLFF-Typen steigt der Konzentrationsabfall ebenfalls in den untersuchten Grenzen (bis 500 ml/min.) SARRE dagegen gibt für seine Apparatur optimale Verhältnisse bei 200 ml/min. an. Mit klinischen Dialysen direkt vergleichbar sind aber nur Vollblutversuche gegen echte Waschflüssigkeit.

2. Der Konzentrationsabfall nimmt mit künstlicher Membraninnendruckerrhöhung (Δp) zu. Wegen der auftretenden Ultrafiltration konnte diese Frage aber nicht in grösserem Umfange geklärt werden. Es kann lediglich als sicher gelten, dass eine künstliche Druckerhöhung um 100 mm Hg den Konzentrationsabfall erheblich vergrössert. SARTORIUS (28) berichtet für seine Apparatur, dass die Dialysance für Harnstoff mit zunehmendem Druck nicht linear ansteigt. Die Höhe der Ultrafiltration unter verschiedenen Versuchsbedingungen wurde ebenfalls nicht systematisch untersucht. Wird bei Versuchen und Patientenanschlüssen mit einem Blutdurchfluss von 200 ml/min. der Membraninnendruck um 200 mm Hg erhöht (Gesamtdruck etwa 300 mm Hg), dann werden etwa 10 ml/min. bei 20 m Membranlänge ultrafiltriert. Nach ALWALL wird etwa 1 Liter pro Stunde bei einer Druckdifferenz von 300-400 mm Hg ultrafiltriert. SARTORIUS (28) zeigt für seine Apparatur, dass die Ultrafiltration linear mit dem Druck im System ansteigt.

3. Der Konzentrationsabfall ist substanzabhängig, je niedriger das Molekulargewicht N-haltiger Substanzen um so höher ist die Konzentrationsabnahme im Versuchsblut (Abb.8). Bei jedem durchgeführten Versuch nimmt der Konzentrationsabfall N-haltiger Substanzen in folgender Reihenfolge ab: Harnstoff, Kreatinin und Harnsäure. Die Rest-N-Konzentrationen lagen erwartungsgemäss stets etwas niedriger als die

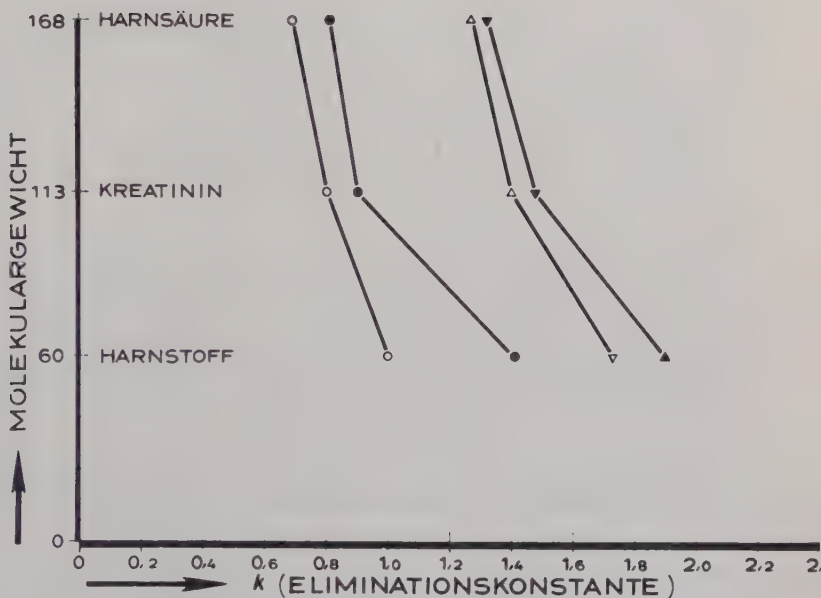


Abb.8

Beziehung zwischen dem Molekulargewicht N-haltiger Substanzen und der Eliminationskonstanten.

offene Kreise:	ohne Membraninnendruck- erhöhung	10 m Cellophanmembran
geschl. Kreise:	mit Membraninnendruck- erhöhung um 100 mm Hg	200 ml/min. Blutdurchfluss
offene Dreiecke:	200 ml/min. Blut- durchfluss	20 m Cellophanmembran
geschl. Dreiecke:	300 ml/min. Blut- durchfluss	ohne Membraninnendruck- erhöhung

Harnstoff-Konzentrationen. Aus Abb.8 und Tab.10 ist ferner ersichtlich, dass durch Steigerung des Blutdurchfluss-Minuten-Volumens oder des Membraninnendruckes der Konzentrationsabfall für Harnstoff im Verhältnis stärker zunimmt als für Kreatinin und Harnsäure. Dieses kann für Patienten, die mehrmals durch die extrakorporale Dialyse behandelt werden, erhebliche Bedeutung gewinnen.

4. Der Konzentrationsabfall steigt mit der Membranlänge. Aus technischen Gründen können nur die Membranlängen 20 m und 10 m Verwendung finden. Nach Tab.10 ist die Clearance totalis unter sonst gleichen Bedingungen für 10 m Membranlänge halb so gross wie die für 20 m.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das höchste, dem Patienten zumutbare Blutdurchfluss-Minuten-Volumen optimal ist. Eine künstliche Membraninnendruckerhöhung zur Steigerung des Konzentrationsabfalles in der Zeiteinheit dürfte klinisch nur dann über längere Zeit anwendbar sein, wenn beim Patienten eine gleichzeitige Ultrafiltration wünschenswert ist. Eine Drucksteigerung sollte wegen des für den Patienten zunehmenden Risikos nur geringgradig sein: zu starke Ultrafiltration, Blutverschiebung zwischen Patient und Dialysator, Belastung der Cellophanmembran und anderes mehr.

Zur Auffüllung der Cellophanmembran werden 1450-1500 ml Konservenblut unter den eingangs angegebenen Bedingungen benötigt. Dieser Membranhalt ändert sich trotz der Einschränkung der Membranausdehnungsfähigkeit durch die git-

terartig unterbrochenen Metallzylinder unter verschiedenen Anschlussbedingungen. Wie aus Abb.2 ersichtlich, steigt der Membraninhalt durch Erhöhung des Blutdurchflusses von 100 auf 300 ml/min. um durchschnittlich 125 ml. Erhöht man den Membraninnendruck bei einem Blutdurchfluss von 200 ml/min. künstlich auf 300 mm Hg, so nimmt der Membraninhalt um ca 450 ml zu. Beim Patientenanschluss findet demnach anfänglich eine geringgradige Blutverschiebung im geschlossenen System Patient - Dialysator in Richtung zum Patienten statt, steigt der Blutdurchfluss über 300 ml/min. so beginnt der Membraninhalt das anfängliche Auffüllvolumen zu übersteigen, besonders wenn der Membraninnendruck zusätzlich künstlich erhöht wird. Die Beendigung der Hämodialyse würde eine den Anschlussbedingungen entsprechende Blutverschiebung in Richtung des Patienten bedeuten. Diese Blutverschiebungen können erhebliche klinische Bedeutung erlangen.

In dieser Arbeit wurde für einen Teil der Rezirkulationsversuche die in der Literatur übliche Dialysance nach WOLF errechnet und die Berechnung der totalen Clearance nach DOST auf die Situation der Künstlichen Niere übertragen.

Die Clearance totalis ist gleich der von MOELLER, MC INTOSH und VAN SLYKE 1929 aufgestellten Clearance-Formel: *

$$= V_{Pl} k = CL$$

$$CL = \frac{C_u \dot{V}_u}{C_{Pl}} = \frac{1}{c_{Pl}} \frac{dm_u}{dt} = - \frac{1}{c_{Pl}} \frac{dm_{Pl}}{dt} = - \frac{V_{Pl}}{c_{Pl}} \frac{dc_{Pl}}{dt} = - V_{Pl} \frac{d \ln c_{Pl}}{dt} \quad (11)$$

$$c_{Pl} = c_{Pl_0} e^{-kt} \rightarrow \ln c_{Pl} = \ln c_{Pl_0} - kt \rightarrow \frac{d \ln c_{Pl}}{dt} = -k$$

- C_u = Urinkonzentration
- $\dot{V}_u$ = Urinvolumen pro Minute
- C_{Pl} = Plasmakonzentration
- m_u = Menge im Urin
- m_{Pl} = Menge im Plasma
- V_{Pl} = Plasmavolumen

Nach der VAN SLYKE'schen Formel ist die Clearance in ccm/min. gleich der Urinkonzentration (C_u) mal dem Urinvolumen pro Minute ($\dot{V}_u$) dividiert durch die Plasmakonzentration (C_{Pl}). Statt $C_u \dot{V}_u$ kann man

* Siehe Anmerkung auf Seite 13

$\frac{dm_u}{dt}$ schreiben, das ist die Menge im Urin zur Zeit t , dieses entspricht der Abnahme der Menge im Plasma zur Zeit t $-\frac{dm_{Pl}}{dt}$, für den letzten Ausdruck kann man $-V_{Pl} \frac{dc_{Pl}}{dt}$ setzen. Jetzt ist in der Umformung der VAN SLYKE'schen Formel $-\frac{1}{c_{Pl}} \frac{dc_{Pl}}{dt}$ enthalten (wurde eingangs als Konzentrationsabfall in der Zeiteinheit definiert), dies ist gleich $-\frac{d \ln c_{Pl}}{dt}$, ein Ausdruck zu dem man auch folgendermassen gelangt. Für eine Eliminationskurve, die nach einer einfachen Exponentialfunktion abfällt, kann man diese Gleichung aufstellen:

$$c_{Pl} = c_{Pl_0} e^{-kt} \quad (12)$$

wobei C_{Pl} = die jeweilige Plasmakonzentration zu jeder beliebigen Zeit t
 C_{Pl_0} = die Plasmakonzentration zur Zeit $t = 0$
 e = die Basis des natürlichen Logarithmus
 k = eine spezifische Konstante, die für die Exkretion des betreffenden Stoffes charakteristisch ist.

Diese Gleichung entspricht $-\frac{d \ln c_{Pl}}{dt} = k$

Die Konstanten entsprechen einander und somit auch die Clearanceberechnungen.

Beim Vergleich der VAN SLYKE'schen Formel mit der Dialysance nach WOLF kann man von der Gleichung $-\frac{V_{Pl}}{c_{Pl}} \frac{dc_{Pl}}{dt} = CL$ ausgehen:

$$CL = -\frac{V_{Pl}}{c_{Pl}} \frac{dc_{Pl}}{dt} = -\frac{\dot{V}_{Pl} dc_{Pl}}{c_{Pl}} \approx \frac{\dot{V}_{Pl}}{c_{Pl}} [c_{Pl_1} - c_{Pl_2}] = \frac{\dot{V}_{Pl}}{c_{Pl}} \sum (c_E - c_A) \quad (13)$$

c_E = Bluteinlaufkonzentration

c_A = Blutauslaufkonzentration

Setzt man $\dot{V}_{Pl}$ statt V_{Pl} ein, dann fällt dt weg. Das $d\epsilon_{Pl}$ entspricht $c_{Pl_1} - c_{Pl_2}$. Beim Dialysator entspricht es

der Summe über der Konzentration des Einlaufblutes minus der des Auslaufblutes.

WOLF benutzte aber nur einen einzelnen Blutdurchgang durch den Dialysator zur Berechnung:

$$CL \approx \frac{\dot{V}_{Pl}}{c_{Pl}} (c_E - c_A) = \dot{V}_{Pl} \frac{c_E - c_A}{c_E} \approx \dot{V}_{Pl} \frac{c_E - c_A}{c_E - c_u} = D \quad (14)$$

c_u bedeutet Konzentration in der Waschflüssigkeit:

D gleich Dialysance.

Da aber nicht $\sum (c_E - c_A)$ berücksichtigt wurde, muss die Dialysance kleiner sein als die Clearance im Sinne von VAN SLYKE.

$$Cl \approx D$$

(15)

Dies erklärt die Differenz zwischen Dialysance (Tab.9) und Clearance totalis (Tab.10) für ein und denselben Versuch. Wobei zum Vergleich der Wert für die Dialysance verdoppelt werden muss, denn diese wurde wie üblich für den Plasmadurchfluss (etwa 50 % vom Blutdurchfluss) berechnet. Da aber der Konzentrationsabfall in der Zeiteinheit bei Vollblut- und Serumversuchen gleich (Abb.6) ist, wurde für das Verteilungsvolumen in die Formel nach DOST das Blutvolumen des jeweiligen Versuches eingesetzt. WOLF hatte in seiner Arbeit ebenfalls darauf hingewiesen, dass statt des Plasmadurchflusses eigentlich der Blutdurchfluss durch den Dialysator für schnell diffusible Substanzen eingesetzt werden müsste, um den tatsächlichen Verhältnissen gerecht zu werden.

Trägt man die Plasmakonzentrationen klinischer Dialysen in dem gewählten halblogarithmischen Koordinatensystem auf, so fällt die Eliminationskurve ebenfalls nach einer einfachen Exponential-Funktion. Zur Clearanceberechnung müsste das Verteilungsvolumen der einzelnen Substanzen im Patienten durch geeignete Untersuchungsmethoden ermittelt werden. Unter der Voraussetzung, dass die totale Clearance unter gleichen Anschlussbedingungen bei verschiedenen Verteilungsvolumina konstant ist (siehe Clearance totalis der Versuchsserien I und II), kann das Verteilungsvolumen einer Substanz im Patienten mit Hilfe der Clearanceformel selbst errechnet werden.

$$\text{Clearance}_{\text{tot.}} = \frac{k_{\text{Patient}} \cdot V_{\text{Patient}}}{60} = \frac{k_{\text{Versuch}} \cdot V_{\text{Versuch}}}{60}$$

(16)

$$V_{\text{Patient}} = \frac{k_{\text{Versuch}} \cdot V_{\text{Versuch}}}{k_{\text{Patient}}}$$

Das so errechnete Volumen ist ein fiktives Volumen, welches uns aussagt, aus welchem Verteilungsraum die Substanz ausgewaschen wurde, wenn wir Konzentrationsgleichheit voraussetzen. Es wäre sehr interessant zu wissen, wie gross diese fiktiven Volumina für die einzelnen Substanzen bei den verschiedenen Nierenerkrankungen und in Abhängigkeit von der Uraemiedauer sind, und in welchem Verhältnis sie zum Gesamtkörperwasser stehen.

SARTORIUS (29) fand, dass die ausgewaschene Menge Stickstoff in Gramm dividiert durch den gleichzeitigen Abfall des Rest-N im Blut in Gramm je Liter stets einen Quotienten zwischen 52 und 57 ergab. Konzentrationsgleichheit vorausgesetzt würde dieses ein Auswaschen aus 52 bzw. 57 Liter Flüssigkeit bedeuten. Das Gesamtkörperwasser veranschlagte SARTORIUS mit 50 - 60 % und kam zu dem Schluss, dass somit die intracelluläre Rest-N-Konzentration um etwa 20-30 % höher liegen muss als die extracelluläre. GOLDBERG (13) berichtet, dass das Verteilungsvolumen für Harnstoff dem des Gesamtkörperwassers entspricht, für Harnsäure ist es kleiner, aber grösser als der extracelluläre Raum.

Die totale Clearance nach DOST umfasst alle Exkretionsvorgänge. Bei klinischen Dialysen würden die ausgeschiedenen Mengen an dialysierbaren Substanzen durch Urin, Faeces und Schweiss miterfasst.

VII. Zusammenfassung

Es wurden Rezirkulationsversuche mit Harnstoff, Kreatinin und Harnsäure versetztem Konservenblut mit dem 1955-ziger Modell des Dialysators nach ALWALL für 20 und 10 m Membranzlänge durchgeführt. Dialysiert wurden 3,5, 4,0 und 6,5 l Blut gegen 130 l echte Waschflüssigkeit. Dabei wurden folgende Feststellungen getroffen:

Mit der Erhöhung des Blutdurchfluss-Minuten-Volumens durch den Dialysator steigt die Membranfüllung und der Membrannendruck linear an. Die Plasmakonzentrationen N-haltiger Substanzen fallen während der Eliminationsversuche nach einer einfachen Exponentialfunktion. Der Konzentrationsabfall in der Zeiteinheit steigt mit dem Blutdurchfluss in einem Bereich von 55-400 ml pro Minute. Es besteht zwischen dem Logarithmus des Blutdurchfluss-Minuten-Volumens und der Eliminationskonstanten eine lineare Beziehung. Künstliche Membrannendruckerhöhung steigert zusätzlich den Konzentrationsabfall. Der Konzentrationsabfall ist substanzabhängig; grösser für Substanzen mit niedrigem Molekulargewicht. Die Clearance bei 20 m Cellophanmembran beträgt das Doppelte derjenigen für 10 m.

Für die Versuche wurden die Dialysance nach WOLF, die Halbwertszeit und die totale Clearance nach DOST errechnet. Von der VAN SLYKE'schen Formel ausgehend wird gezeigt, dass die Berechnung der totalen Clearance nach DOST der VAN SLYKE'schen Formel entspricht. Die Berechnung der Dialysance nach WOLF entspricht nicht ganz der VAN SLYKE'schen Formel; die errechneten Werte sind zu niedrig. Es wird eine rechnerische Methode zur Ermittlung des Verteilungsvolumens einzelner Substanzen im Patienten diskutiert.

Literatur-Verzeichnis

1. ALWALL, N. and L. NORVIIT: On the Artificial Kidney II. The Effectivity of the Apparatus.
Acta med.Scand. 128, 250 (1947)
2. ALWALL, N. and L. NORVIIT: On the Artificial Kidney III. Technical and Methodological Problems.
Acta med.Scand. 131, 237 (1948)
3. ALWALL, N. and L. NORVIIT: Clinical Extracorporeal Dialysis of Blood with Artificial Kidney.
Lancet 254, 60 (1948)
4. ALWALL, N.: On the Artificial Kidney VII.
Acta med.Scand. 132, 587 (1949)
5. ALWALL, N.: Treatment of Uraemia, Soporific Poisoning and Life Menacing Electrolyte Fluid Retention, Especially by Means of Artificial Kidney.
Urologia 19, 483 (1952)
6. ALWALL, N. and A. LUNDER-
QUIST: On the Artificial Kidney XVII. A Modified Dialyser.
Acta med.Scand. 143, 150 (1952)
7. ALWALL, N., P. LINDGREN
and A. LUNDERQUIST: On the Artificial Kidney XVIII. The Efficacy of the Modified Dialyser.
Acta med.Scand. 143, 288 (1952)
8. ALWALL, N.: Die aktive Therapie der Niereninsuffizienz. I. Teil.
Dtsch.med.Wschr. 83, 950 (1958)
9. AOYAMA, S. and W. J. KOLFF: Treatment of Renal Failure with the Disposable Artificial Kidney. Results in Fifty-Two Patients.
Amer.j.Med. 23, 565 (1957)

10. DOST, F.H.: Der Blutspiegel. Kinetik der Konzentrationsabläufe in der Kreislaufflüssigkeit.
Georg Thieme, Leipzig 1953
11. FLASCHENTRÄGER: Lehr- und Handbuch der Physiologischen Chemie.
Springer-Verlag, Band I, 1951
12. FREY, J. und H.KIEFER: Über die extrarenale Reinigung des Organismus von retinierten Harnfixa bei Niereninsuffizienz (sog. Künstliche Niere).
Erg.inn.Med. 2, 330 (1958)
13. GOLDBERG, M., L.CASTLEMAN and S.L.WALLACE: Removal of Uric Acid by the Artificial Kidney in Patients with Acute Renal Failure.
J.Laborat.Clin.Med. 55, 268 (1960)
14. HOPPE-SEYLER/THIER-FELDER: Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse.
Springer-Verlag, Band II, 1955
15. KOLFF, W.J. and K.J. VAN NOORDWIJ: The Artificial Kidney.
Monograph., Kampen, Holland
J.H.Kok, 1946
16. KOLFF, W.J.: New Ways of Treating Uraemia.
London, J. & A. Churchill ltd.
1947
17. KOLFF, W.J.: Acute Renal Failure: and Treatment.
Med.Clinices 39, 1:1041 (1955)
18. KOLFF, W.J. and B.WAT-SCHINGER: Further Development of a Coil Kidney. Disposable Artificial Kidney.
J.Laborat.Clin.Med. 47, 969 (1956)

19. MERRILL, J.P., G.W. THORN, C.W. WALTER, E.J. CALLAHAN and L.H. SMITH jr.: The Use of an Artificial Kidney: I. Technique. J.Clin. Invest. 29, 412 (1950)
20. MERRILL, J.P., S. SMITH, E.J. CALLAHAN and G. THORN: The Use of an Artificial Kidney: II. Clinical Experience J.Clin. Invest. 29, 425 (1950)
21. MOELLER, E., J.F. MC INTOSH and D.D. VAN SLYKE: Studies of Urea Excretion. II. Relationship between Urine Volume and the Rate of Urea Excretion by Normal Adults. J.Clin. Invest. 6, 427 (1929)
22. MÜLLER-SEIFERT/v. KRESS: Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik. Bergmann-Verlag, München 1962
23. REUBI, F.: Die Erkrankung des Glomerulus. Klinik der Gegenwart. München-Berlin, Urban & Schwarzenberg, 1956
24. REUBI, F.: Indikation und Anwendung der sogenannten künstlichen Niere. Ärztliche Wschr. 13, 1101 (1958)
25. SARRE, H.: Nierenkrankheiten. Physiologie, Pathophysiologie, Klinik und Therapie. Georg Thieme, Stuttgart 1958
26. SARRE, H.: Die sogenannte künstliche Niere und andere extrarenale Entschlackungsverfahren. Wien. Zs. für Innere Medizin und ihre Grenzgebiete 35, 481 (1954)
27. SARTORIUS, H.: Über ein einfaches und leistungsfähiges Gerät zur extrakorporalen Dialyse (sog. künstliche Niere). Dtsch. med. Wschr. 82, 959 (1957)

28. SARTORIUS, H., H. SARRE,
R. CASTRINGGIUS, A.
und A. DIEHR: Erfahrungen mit der extra-
korporalen Hämodialyse.
I. Mitteilung: Grösse der
Dialysierfähigkeit und Ultra-
filtration.
Klin. Wschr. 36, 898 (1958)
29. SARTORIUS, H., H. SARRE,
R. CASTRINGGIUS, A.
DIEHR, P. v. DITTRICH
und J. KRAMER: Erfahrungen mit der extrakor-
poralen Hämodialyse. II. Mit-
teilung: Klinische Erfahrungen.
Klin. Wschr. 37, 13 (1959)
30. SKEGGS, L. T. jr., J. R.
LEONARDS and CH. R.
HEISLER: Artificial Kidney. II. Con-
struction and Operation of an
Improved Continuous Dialyzer.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. N. Y.
72, 539 (1949)
31. TWISS, E. E. and M. M. P.
PAULSEN: Optimal Perfusion-Rate in
Haemodialysis Combined with
Ultrafiltration.
Lancet 12, 1055 (1960)
32. TWISS, E. E.: The Treatment of Uraemia.
Clinical Experiences with the
Alwall Artificial Kidney.
Archivum Chirurgicum Neerlan-
dicum 12, 273 (196)
33. WOLF, A. V., D. G. REMPEL, J.
E. KILEY and G. D. CUR-
RIE: Artificial Kidney Function:
Kinetics of Hemodialysis.
J. Clin. Invest. 30, 1062 (1951)

An dieser Stelle erlaube ich mir
Herrn Priv.-Doz. Dr. med. M.Kessel für die Überlassung des
Themas, sowie für seine freundliche Unterstützung und För-
derung herzlichst zu danken.

Gleichzeitig möchte ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med.
Dr. rer. nat. G.Fuchs vom Städt. Krankenhaus Neukölln in
Berlin für die Ableitung der Formeln und die mathematische
Beurteilung der Arbeit meinen Dank aussprechen.

Meinen Dank schulde ich auch dem Chemischen Labor der
I.Medizinischen Klinik des Westend-Krankenhauses,
Leitung Herr Dr. med. H.Weller, für das bereitwillige Ent-
gegenkommen und die grosszügige Unterstützung.

Am 12. 10. 1934 wurde ich als Sohn des Bankkaufmanns Karl Baumann und seiner Ehefrau Martha in Jena geboren. Grund- und Mittelschule besuchte ich in Kölleda. 1953 bestand ich das Abitur an der Thomas-Männ-Oberschule in Bad Frankenhausen/Kyffh. Als meine Bewerbungen an den Universitäten Halle und Leipzig abgelehnt wurden, ging ich 1954 nach Westberlin. 1955 legte ich die Anerkennungsprüfung für das Ostabitur am Goethe-Gymnasium in Berlin-Wilmersdorf ab. Mein Studium der Human-Medizin begann ich im Wintersemester 1955/56 an der Freien Universität in Berlin und schloss es am 14. März 1962 mit dem Staatsexamen ab. Die Medizinalassistentenzeit absolvierte ich in Berlin an der Chirurgischen Abteilung der Grunewald-Klinik, der I. Medizinischen Klinik des Westend-Krankenhauses, der Universitäts-Frauenklinik und die restliche freie Zeit im Physiologischen Institut der Freien Universität, Direktor Prof. Dr. K.Ullrich, wo ich zur Zeit tätig bin. Meine Approbation habe ich am 17. März 1964 beim Landesgesundheitsamt in Berlin eingereicht.

